Aus der Universitäts-Augenklinik in Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. Th. Axenfeld

Ueber Konjunktivitis durch Askariden.

(Ascaris-Conjunctivitis.)

Klinische und experimentelle Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

vorgelegt von

H. Dorff, Assistent,
Brüssel.

Stuttgart
Hoffmannsche Buchdruckerei Felix Krais
1912.

Von der medizinischen Fakultät auf Antrag von Prof. Axenfeld zum Drucke genehmigt.

Freiburg i. Br.

Der Dekan:

Geh. Hofrat **Professor Dr. Axenfeld.**

Sonderabdruck aus: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1912. Dezember-Heft.

Disposition.

Seite

Einleitung 5

I. Klinischer Teil 5

Zusammenfassung 8

II. Experimenteller Teil 9

1. Versuchstechnik 10

2. Experimentelle Askariskonjunktivitis 11

3. Versuch die Disposition zu beeinflussen 13

4. Angriffspunkt des Askarissaftes 15

5. Versuch am filtrierten Saft 18

Zusammenfassung der experimentellen Untersuchungen 18

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 26. August 1886 zu Brüssel als Sohn des Frauenarztes Dr. W. Dorff. Ich besuchte eine belgische Lateinschule und später die deutsche Schule (Realprogymnasium) in Brüssel. Die beiden letzten Gymnasialjahre verbrachte ich an dem Realgymnasium in Hagen i. W. Ich studierte abwechselnd in Freiburg und München von Ostern 1905 bis Ostern 1910. In Freiburg bestand ich im Sommer 1907 die ärztliche Vorprüfung und Ostern 1910 das medizinische Staatsexamen. Mein Praktikantenjahr verbrachte ich an der Akademie für praktische Medizin in Köln a. Rh. Vom 1. Juni 1911 bis 1. Oktober 1911 war ich Assistent an der städtischen Augenklinik in Köln. Seit 1. Oktober 1911 bin ich Assistent an der Universitäts-Augenklinik zu Freiburg i. Br.

Einleitung.

Unter Askaris-Konjunktivitis ist eine Form von akuter Bindehautentzündung zu verstehen, die durch Einwirkung von Körperhöhlenflüssigkeit des Spulwurms (Ascaris lumbricoides, Ascaris megalocephala) auf die Konjunktiva bedingt ist.

In der ophthalmologischen Fachliteratur habe ich nur zwei Fälle von Askaris-Konjunktivitis (Snell und Bäumler) auffinden können. Es handelte sich in beiden Fällen um Schlächter resp. Abdecker, denen bei der Arbeit etwas Saft von Spulwürmern in die Augen spritzte. In beiden Fällen traten lebhafte Entzündungserscheinungen an den betroffenen Augen auf.

Ziemlich zahlreiche Angaben über Askaris-Konjunktivitis (Goldschmidt sammelte 20 Beobachtungen) verdanken wir den Zoologen. Beim Präparieren der Askariden traten bei manchen Forschern lebhafte entzündliche Erscheinungen an der Bindehaut des Auges und an den Schleimhäuten des Respirationstraktus auf, die sich bei manchen Forschern in solchem Maße steigerten, dass verschiedene ihr Spezialstudium über Askaris haben abbrechen müssen (Boveri, Goldschmidt, Arthus u. Chanson).

Wir haben durch die Liebenswürdigkeit des Kollegen Herrn Dr. Bieger aus Donaueschingen auch selber die Gelegenheit gehabt, einen Fall von akuter Askaris-Konjunktivitis zu beobachten. — Im Anschluss daran habe ich versucht, die klinischen Erscheinungen am Tierexperiment nachzuahmen und gleichzeitig etwas näheres über die Bedingungen und den Verlauf dieser eigenartigen akuten Entzündung zu erfahren.

I. Klinischer Teil.

Bevor ich über meine eigenen Versuche berichte, will ich zuerst an der Hand der aus der Literatur gesammelten Fälle und der eigenen Beobachtungen das klinische Bild der Askaris-Konjunktivitis festzulegen versuchen.

Wir müssen dabei scharf unterscheiden, ob die Bindehautentzündung durch flüssige Bestandteile der Cölomflüssigkeit oder nur durch die Ausdünstungen bei der Präparation hervorgerufen worden ist, da der Verlauf verschieden ist.

Wir wenden uns zuerst der Form von Konjunktivitis zu, die allein durch die reizenden Ausdünstungen des Wurmsaftes hervorgerufen wird.

Zuerst fällt auf, dass eine spezifische Empfänglichkeit vorhanden sein muss, da viele Forscher jahrelang ohne irgendwelche Beschwerden sich mit dem Studium der Askariden abgegeben haben, während andere von Anfang an mit unangenehmen Beschwerden zu kämpfen hatten, die sich mit der Zeit immer mehr steigerten, so dass sie sogar die Räume, wo mit Askariden gearbeitet wurde, nicht betreten konnten, ohne dass Reizerscheinungen auftraten. (Prof. S. zit. n. Goldschmidt.) „Unter den üblen Düften der Askaris habe auch ich gelitten und zwar in steigendem Maße. Früher merkte ich nichts. Besonders in der letzten Zeit war meine Empfänglichkeit so gross, dass ich wochenlang nach Abschluss der Arbeit nur in mein Zimmer hineinzugehen brauchte, so fing das Niesen und Hüsteln wieder an.“

Frl. Dr. Hamburger gibt eine ausführliche Beschreibung der Beschwerden, die bei ihr nach der Beschäftigung mit Askariden auftraten. Einige Stunden nach der Präparation von Spulwürmern traten bei ihr Niessen, Jucken in den Augen, Hustenreiz auf. — Sie besuchte das Institut weiter. Am 3. Tage trat stärkere Schwellung der Plicae semilunaris ein, dass dieselben wie dicke Blasen aussahen und das Sehen behinderten. Die Schwellung ging bald zurück.

Die Augenstörungen liessen bald nach, dagegen nahmen die asthmatischen Beschwerden dauernd zu, so dass sie das Krankenhaus aufsuchen musste.

Die Berichte von anderen Zoologen sind meistens gleichlautend. Beim Zergliedern von Askariden tritt Stechen in den Augen, Anschwellung der Lider, Halsschmerzen, Stimmlosigkeit ein. (Alessandrini und Paolucci, Miram, Cobbold, Huber, Leuckart, Bastian, Raillet, Arthus u. Chanson.)

Ich hatte auch Gelegenheit, während meiner Versuche einen Fall von Ueberempfindlichkeit zu beobachten. Es genügte, dass unser Laboratoriumsdiener ein Versuchstier, dem Askarissaft eingeträufelt wurde, zu halten hatte, um sogleich mit Rötung und Schwellung der Konjunktiva und leichtem Tränen zu reagieren.

Im Gegensatz zu diesen „positiv“ reagierenden Fällen fehlt es nicht an Beobachtungen von vollständiger Immunität (Flury, Bastian).

Ich selber habe mehrere hundert Spulwürmer eröffnet ohne je Beschwerden an den Augen gehabt zu haben.

Viel stürmischer sind die Erscheinungen, wenn Cölomflüssigkeit selber in das Auge gelangt.

In dem Fall von Snell spritzte einem Schweineschlächter Darminhalt, der vermischt war mit zahlreichen Spulwürmern, in beide Augen. „Es trat beiderseits starkes Oedem der Augenlider auf. Bei der ersten Untersuchung 22 Stunden nach dem Unfall waren beide Lider stark ödematös, die Lidspalte war bis auf eine kleine Spalte geschlossen. Starke Chemosis conjunctivae. Am nächsten Tage ist die Schwellung stärker zurückgegangen, am dritten Tage sind die Lider fast wieder normal. Die Konjunktiva zeigt noch Rötung. Die Würmer gehörten zur Klasse der Ascaris lumbricoides."

Aehnlich berichtet uns Bäumler von einem Abdecker, der bei Eröffnung des Darms eines verendeten Pferdes aus Spielerei einen grossen Spulwurm auseinanderriss. „Etwas Saft spritzte ihm dabei in das rechte Auge. Dieses ist innerhalb 5 Minuten in erschreckender Weise angeschwollen. Bei der Untersuchung zeigte sich eine pralle, harte, wenig schmerzhafte Schwellung beider Lider des rechten Auges und so hochgradige Chemosis der Bindehaut, dass es kaum möglich war, etwas von der Hornhaut zu sehen oder eine Ausspülung des Bindehautsackes vorzunehmen. Absonderung war nicht vorhanden. Das linke Auge war normal. Auf Borumschläge und Borkokain war es am nächsten Tage besser. — Nach einigen Tagen war alles wieder völlig normal."

Linstow bekam etwas Saft auf die Konjunktiva, danach äusserst heftige Konjunktivitis mit Chemosis, die erst nach geraumer Zeit beseitigt werden konnte.

Concetti berichtet von einem Assistenten, der mit den Händen, mit denen er Askariden berührt hatte, sich durch das Gesicht wischte. Es trat Rötung des Gesichts und starke konjunktivale Injektion auf.

Bei dem in der Poliklinik der hiesigen Universitätsaugenklinik beobachteten Fall handelt es sich um einen 24jährigen Mann, der bis dahin immer gesunde Augen gehabt hatte.

Während einer Wurmkur, die seine an Spulwürmer leidende Frau durchmachte, erhielt der Ehemann von der Krankenschwester den Auftrag, einige Würmer in den Ofen zu werfen. — Als die Würmer mit der Glut in Berührung kamen, „platzten" sie und es spritzte dem Patienten etwas Flüssigkeit in das rechte Auge. —

Pat. empfand starkes Brennen und gleich darauf begann das rechte Auge stark zu schwellen, so dass nach kurzer Zeit die Lidspalte zu war.

Der Patient suchte uns ca. 12 Stunden nach dem Unfall auf.

Die ganze rechte Wange war ödematös geschwollen, desgleichen die rechten Augenlider. Die Lidhaut war prall gespannt, aber nicht druckschmerzhaft. Die Lidspalte war durch die geschwollenen Lider ganz eng geworden. — Spreizte man die Lider, so zeigte sich chemotisch die Conjunctiva bulbi und eine sehr deutliche Erweiterung der Lymphgefässe, besonders in dem unteren Abschnitt. Die Conjunctiva palpebrarum war injiziert und geschwollen. Die ödematöse Durchtränkung war entschieden stärker ausgebildet wie die Hyperämie. — Die Kornea war klar und spiegelnd.

Im inneren Lidwinkel lag etwas eitrigfibrinöses Sekret. Die mikroskopische Untersuchung des Sekrets ergab zahlreiche Eiterkörperchen in Schleim- resp. Fibrinfäden eingebettet.

Die Erscheinungen am Auge verschwanden laut freundlicher Mitteilung des behandelnden Arztes Hrn. Dr. Bieger vollständig im Laufe der nächsten vier Tage.

Während meiner Versuche hatte ich mehrmals Gelegenheit, den ganzen Verlauf der Askaris-Konjunktivitis selbst zu beobachten.

Unserem Laboratoriumsdiener spritzte beim Halten einer Versuchskatze, als letztere Abwehrbewegungen machte, ein Tropfen Cölomflüssigkeit in das rechte Auge. — Es trat sogleich sehr lebhaftes Brennen auf mit starker konjunktivaler Injektion. Schon nach wenigen Minuten begann die Conjunctiva bulbi chemotisch zu werden. Die Chemosis steigerte sich immer mehr. Das Brennen liess inzwischen nach, sowie das anfänglich starke Tränen. Nach einer halben Stunde war die Kornea beinahe ganz verdeckt durch die chemotischen Bindehautwülste, die sich vom Rande herüberschoben. — Gleichzeitig schwollen die Lider so sehr an, dass die Lidspalte stark verengt war. — Unangenehmes Gefühl von Spannung. Die Kornea blieb dauernd spiegelnd und klar. Nach 12 Stunden war die Chemosis bis auf geringe Spuren verschwunden; konjunktivale Injektion ist noch erheblich. Nach 36 Stunden fand sich nur noch mässige konj. Injektion. Nach drei Tagen war das Auge wieder normal. —

Den gleichen Verlauf beobachtete ich bei Doktor Z., der mir beim Präparieren zuschaute. Beim Eröffnen eines Wurmes spritzte ihm Cölomflüssigkeit direkt ins Auge.

Sehr auffallend war dagegen meine eigene Immunität gegen Wurmsaft. — Zu Versuchszwecken, über die ich noch im zweiten Teil berichten werde, habe ich mir selber wirksame Cölomflüssigkeit in den Konjunktivalsack gebracht, ohne dass Beschwerden oder auch nur die geringste Reizung aufgetreten wäre.

Fassen wir diese verschiedenen Befunde zusammen, so kommen wir zu folgendem klinischen Bilde:

Wird das Auge eines für Askarissaft empfindlichen Menschen der reizenden Ausdünstung der Askariden ausgesetzt, so entwickelt sich subakut ein leichter Schwellungskatarrh, der nach kurzer Zeit wieder abklingt. — In seltenen Fällen (Frl. Dr. Hamburger) können sich die entzündlichen Erscheinungen bis zu leichter Chemosis steigern.

Gelangt jedoch Cölomflüssigkeit selbst in den Konjunktivalsack, so entwickelt sich sofort ganz stürmisch unter starkem Brennen und Tränen hochgradige Chemosis der Konjunktiva. Das Brennen und Tränen lässt dann bald nach. Es entwickelt sich ein starkes Oedem der Lider und der benachbarten Wangenhaut, mit einem lästigen Gefühl von Spannung. Die Gegend der Schwellung ist aber nicht druckschmerzhaft. Die Schwellung der Lider und die Chemosis ist meistens so stark, dass die Lidspalte ganz verdeckt wird. Nach 12—24 Stunden gehen die entzündlichen Erscheinungen von selber wieder zurück. In 3—4 Tagen ist alles wieder zur Norm zurückgekehrt. Kornea und tiefere Teile des Auges bleiben gänzlich unberührt.

Experimenteller Teil.

Einleitung.

Ich habe bei meinen Tierexperimenten nur die Wirkung des Saftes in toto berücksichtigt, ohne den Anteil der einzelnen Komponenten bei der Gesamtwirkung zu analysieren.

Ein spezielles Eingehen auf die chemische Seite der Frage konnte besonders deswegen unterbleiben, weil inzwischen die erschöpfende Arbeit von Flury über die chemische Zusammensetzung des Askarissaftes erschienen ist. Auf Grund seiner Untersuchung kommt Flury zum Schluss, dass nicht ein einfaches Gift, sondern zahlreiche pharmakologisch wirksame Substanzen im Askaridenorganismus gebildet werden, die je nach den besonderen, im einzelnen Falle schwer übersehbaren Umständen sehr verschiedenartige Symptome auslösen können.

Er hat auch ausgedehnte Untersuchungen über die Toxikologie der Askariden durchgeführt, so dass manche meiner Versuche nur eine Bestätigung seiner Befunde darstellen.

Es sind auch schon früher verschiedene Versuche angestellt worden, näheres über die Askarisentzündung am Auge zu erfahren. Die Resultate waren sehr widersprechend.

Snell zerschnitt Schweinespulwürmer, vermischte sie mit Darminhalt und Nährbouillon und brachte etwas von diesem Brei in den Bindehautsack des Schweines. Es trat keine Reizung auf.

Alessandrini und Paolucci suchten in den verschiedenen Körperbestandteilen das entzündungserregende Agens. Zuerst bestrichen sie die Conjunctiva pp. und bbi. mit dem vorderen Abschnitt des Schweine- und des Pferdespulwurmes, ohne Entzündung hervorzurufen. Dann träufelten sie einige Tropfen Cölomflüssigkeit, Presssaft vom Hautmuskelschlauch, vom Darm und vom Geschlechtsapparat in den Bindehautsack ein. Sie erhielten keine eindeutigen Resultate. — Von den drei Versuchspersonen reagierte nur eine mit starker konjunktivaler Injektion und Tränenträufeln. Dieselbe Person hatte auch beim Präparieren mit einer leichten Konjunktivitis reagiert. — Die Autoren kamen zu dem Schluss, „dass die Cölomflüssigkeit eine reizende Substanz enthält, die aber nur bei wenigen Leuten wirksam ist, die eine spezielle Empfänglichkeit besitzen".

Bussano hat kürzlich eine Arbeit publiziert, in der er zu dem Resultate kommt, dass die Cölomflüssigkeit durch Passage durch Berkefeldfilter toxisch unwirksam wird.

Letztere Versuche habe ich nachgeprüft, konnte diese Befunde aber nicht bestätigen.

Flury berichtet nur kurz über seine Instillationsversuche am Tierauge. — Ich komme darauf später zurück im Anschluss an meine eigenen Versuche.

Versuchstechnik.

Die Spulwürmer (ich bediente mich ausschliesslich des Schweinespulwurms) bezog ich frisch aus dem hiesigen städtischen Schlachthof. Anfangs gelang es mir nie, ein lebendes Exemplar zu erhalten, da die Würmer gegen Kälte hochempfindlich sind und auf dem Transport regelmässig eingingen.

Später gelang es mir mit Hilfe einer Thermosflasche, die mit warmer physiologischer Kochsalzlösung gefüllt war, beliebige Mengen lebend zu transportieren und dann 3—4 Tage im Brutschrank lebend zu erhalten. — Anfangs, wo ich auf abgestorbenes Material angewiesen war, waren die Versuchsbedingungen sehr ungünstig, da die Askariden sehr reich an Fermenten sind (Flury) und sich ausserordentlich schnell zersetzen [1]).

Den Körper des Spulwurms kann man sich als einen doppelwandigen Zylinder vorstellen. Der äussere Zylinder wird gebildet vom Hautmuskelschlauch, der innere vom Darmrohr. Der freie Raum zwischen ihnen wird ausgefüllt durch die Körperhöhlenflüssigkeit (Cölomflüssigkeit). Die Cölomflüssigkeit wird vom Darm ausgeschieden (Chylus) und dient als Ernährungsflüssigkeit, da Gefäss und Atmungssystem ganz fehlen. In der Cölomhöhle liegen ausserdem die Geschlechtsorgane. Uns interessiert hier nur die Cölomflüssigkeit. — Fenstert man vorsichtig mit der Schere den Hautmuskelschlauch, so fliesst die gelbliche, zuweilen etwas rötlich verfärbte klare Cölomflüssigkeit anfangs unter Druck, dann tropfenweise ab. — Sie hat einen scharfen „pfefferartigen“ (v. Linstow) aromatischen Geruch, reagiert bald sauer, bald alkalisch, zersetzt sich bei Zimmertemperatur ziemlich schnell.

Ueber die Chemie der Cölomflüssigkeit finden wir ausführliche Angaben bei Flury. Für uns kommen hier nur die lokalreizenden Substanzen in Frage. Flury nennt als solche die von ihm erstmalig nachgewiesenen Aldehyde der Fettsäuren, sodann freie flüchtige Fettsäuren. Ausserdem kommen Alkohole und Ester der Aethyl-, Butyl- und Amylreihe als lokalreizende Stoffe in Betracht. — Diesen Stoffen schreibt Flury hauptsächlich die von den Zoologen beschriebenen, beim Präparieren von Askariden auftretenden Reizungssymptome der Schleimhäute und die eigentümlichen Ueberempfindlichkeitserscheinungen zu. —

Von stickstoffhaltigen Verbindungen konnte Flury neben indifferenten Substanzen auch ein sepsinähnlich wirkendes Kapillargift nachweisen.

---

[1]) Ich möchte hier kurz einen Nebenbefund mitteilen. Ich hatte mehrmals Gelegenheit, eine auffallende Lichtempfindlichkeit der Askariden zu beobachten. Brachte ich das Gefäss mit den Würmern aus dem dunklen Brutschrank plötzlich in grosse Helle, so machten die vorher ganz ruhigen Tiere stürmische Schlängelbewegungen. — Ein thermischer Reiz kommt dabei kaum in Frage, da das Glasgefäss sehr dickwandig war und die Wirkung momentan auftrat. Ausserdem käme ja nur ein Temperaturabfall in Frage und der bewirkt, wie ich häufiger beobachten konnte, eine deutliche Verlangsamung der Bewegungen.

Bei meinen Versuchen habe ich die Cölomflüssigkeit unverändert, so wie ich sie gewonnen hatte, möglichst frisch angewandt. — Sie wurde, nur um sie von gröberen Verunreinigungen zu befreien, durch gewöhnliche Filter filtriert. Nur bei der Kontrolle der Versuche Bussanos wurden Bakterienfilter angewandt.

Als Versuchstiere habe ich zuerst grössere Reihen Kaninchen und Meerschweinchen sowie Katzen durchgeprüft, bis ich schliesslich im Hunde das empfänglichste Versuchstier fand. — Versuche an zwei Affen blieben erfolglos.

Kaninchen und Meerschweinchen sind scheinbar ganz immun, Katzen reagieren zuweilen mit geringer Injektion der Bindehaut.

Exper. Askariskonjunktivitis.

Beim Hunde konnte ich genau dasselbe Bild eines akuten Oedems, wie wir es klinisch am Menschen beobachtet haben, hervorbringen.

Ich lasse ein Versuchsprotokoll folgen:

Hund: (Max).

7. Mai 1912. 6 Uhr 5 Min. Es wird ein Tropfen frischer Cölomflüssigkeit in das rechte Auge eingeträufelt. Das Tier kneift die Lider zu.

6 Uhr 10 Min. Beginnende Chemosis, starker Speichelfluss.

6½ Uhr. Kornea ist beinahe ganz bedeckt durch die chemotische Konjunktiva.

8. Mai 1912. 8 Uhr. Vorm. Es ist noch eine geringe Chemosis vorhanden.

9. Mai 1912. Chemosis ist verschwunden. Schleimig-eitriges Sekret.

10. Mai 1912. Konjunktiva ist noch immer etwas injiziert. Pupillen zeigen keine Veränderungen. Kornea normal.

Neben diesen stark positiv reagierenden Hunden habe ich nun zahlreiche Versuche mit ganz negativem Befunde bekommen. Mit demselben Wurmsaft bekam ich bei dem einen Tier eine hochgradige Chemosis, während bei mehreren Vergleichstieren auch nicht die geringste Reizung nachzuweisen war.

In der ganzen Versuchsreihe von 22 Hunden reagierten nur 5 mit typischer schwerer Konjunktivitis. — Einige bekamen kurzdauernde konjunktivale Injektion. Bei den meisten blieb jedwede Veränderung aus.

Dieser grosse Unterschied in der Empfänglichkeit, verschieden nach Tierklassen und nach einzelnen Individuen bei der gleichen Spezies, wurde auch schon von Flury beobachtet. Er bekam bei 3 Hunden nach Einträufelung von je 10 Tropfen der gleichen frisch entnommenen Leibeshöhlenflüssigkeit in den Bindehautsack eine 1—2tägige Konjunktivitis mit Chemosis und Injektion der Bulbusgefässe, während zwei andere Tiere keinerlei Veränderungen erkennen liessen.

Ich hatte dann auch Gelegenheit, beim Menschen diese auffallenden Unterschiede nachzuprüfen.

Unser Laboratoriumsdiener zeigte schon für die reizenden Ausdünstungen eine hochgradige Ueberempfindlichkeit. Ich selbst habe hingegen, wie bereits erwähnt, niemals auch nur die geringsten Augenbeschwerden gehabt, obgleich ich mehrere hundert Würmer seziert habe. — Wir brachten uns von dem gleichen Saft jeder eine Platinöse auf die Konjunktiva des Unterlides. — Unser Diener bekam sogleich lebhaftes Brennen und starkes Tränen. Die Konjunktiva war stark injiziert und bald stellte sich auch Chemosis ein. — Ich hingegen hatte weder Brennen noch irgendwelche Reizungserscheinung.

Ich lasse beide Protokolle folgen:

I. 27. Juni 1912. Hermann Sch.
9 Uhr 45 Min. vorm. Eine Platinöse Saft in das rechte Auge.
9 Uhr 50 Min. Tränen, Nase läuft, starkes Brennen, beginnende Chemosis.
10 Uhr. Hochgradige Chemosis.
7 Uhr nachm. Chemosis noch vorhanden.
28. Juni. Bulbus ist wieder annähernd reizlos.

II. 27. Juni 1912. Versuch am eigenen Auge.
9 Uhr 50 Min. Eine Platinöse Saft in das rechte Auge.
Geringes Fremdkörpergefühl verschwindet gleich wieder.
10 Uhr. Kein Brennen. Auge ist und bleibt reizlos.

Beim Tierversuche zeigte sich bei Wiederholung des Experimentes an demselben Tiere nun eine andere Eigentümlichkeit. Die Reizerscheinungen nahmen bei jedem Versuche an Intensität ab. — So konnte ich bei demselben Hunde, der anfangs auf Einträufelung von Wurmsaft mit hochgradiger Chemosis reagierte, schon nach wenigen Wiederholungen des Versuchs nur mehr eine geringe Injektion der Bindehaut erzielen. Wurden die Einträufelungen für Wochen unterbrochen, so traten die Reizerscheinungen wieder deutlich stärker hervor.

Diese Wirkungsweise erinnert an diejenige des Dionins, bei der ja auch nach kurzer Zeit Angewöhnung auftritt.

Andererseits steht diese Erscheinung der Angewöhnung bei Einträufelung im Gegensatz zu der von den Zoologen beschriebenen hochgradigen Empfindlichkeitssteigerung bei längerer Einwirkung der flüchtigen Stoffe des Wurmsaftes.

Die vorhergehenden Versuche zeigen uns, dass die entzündlichen Erscheinungen bei Einträufelung von Cölomflüssigkeit an eine spezifische Empfänglichkeit des betreffenden Individuums gebunden ist. — Es herrscht da eine gewisse Analogie mit anderen Erkrankungen, deren Entwicklung an eine bestimmte Disposition geknüpft ist (z. B. Heuschnupfen, Urtikaria), worauf bereits von anderer Seite (Marcus Mc. Crudden) aufmerksam gemacht worden ist.

Bei Personen, die zu Heuschnupfen disponiert sind, genügt die kleinste Menge Pollentoxins, um maximale Entzündungserscheinungen

hervorzurufen, während die vielfache Dosis beim unempfindlichen Menschen auch nicht die geringste Wirkung zeigt. — Hingegen tritt bei lokaler Applikation niemals Angewöhnung ein (Prausnitz) im Gegensatz zur Wirkung des Askarissaftes. Nur bei subkutaner Zufuhr tritt eine Immunisierung ein.

Die Erscheinungen bei Heuschnupfen äussern sich analog den Störungen bei Askariseinwirkung als Reizung der vasodilatatorischen und sekretorischen Nerven (Rötung, Schwellung, Speichelfluss). Es handelt sich also um eine Ueberempfindlichkeit des vegetativen Nervensystems.

Versuch, die Disposition zu beeinflussen.

In den letzten Jahren wurde in einer Reihe von Arbeiten festgestellt, dass es gelingt, die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems gegen gewisse Reizmittel durch Kalkzufuhr herabzusetzen und durch Kalkentziehung zu steigern. So haben Chiari und Januschke gefunden, dass Zufuhr von Kalziumsalzen hemmend auf transsudative und exsudative Prozesse, vor allem an der Haut und an den Schleimhäuten, einwirken. Es gelang ihnen, im Tierversuch die hochgradigen Entzündungserscheinungen, die durch Einbringen von Senföl oder Abrin in den Bindehautsack ausgelöst werden, durch Kalziumzufuhr gänzlich zu unterdrücken. Andererseits konnten Chiari und Fröhlich durch Kalkentziehung die Erregbarkeit der Nervenendigungen des vegetativen Nervensystems für Adrenalin und Pilokarpin erhöhen. Sie entzogen den Geweben Kalk, indem sie durch Oxalsäure das Kalzium aus dem Organismus teilweise ausfällten oder durch Säuerung dem Tiere Alkali entzogen.

Von diesen Untersuchungen ausgehend, habe ich versucht, ob sich die Unempfindlichkeit resp. Ueberempfindlichkeit dem Askarissaft gegenüber nicht auch durch Veränderungen im Kalkstoffwechsel in dem einen oder anderen Sinn beeinflussen liesse. Diese Versuche dürften nicht nur theoretisches Interesse beanspruchen, da in der letzten Zeit die Kalktherapie für klinische Zwecke empfohlen worden ist und die praktischen Resultate sehr widersprechend sind.

Ich habe zuerst versucht, durch subkutane Zufuhr von Kalziumchlorid, dann durch lokale und subkonjunktivale Anwendung, und schliesslich per os durch intravenöse Injektion von Kalziumsalzen die Empfindlichkeit empfänglicher Tiere zu vermindern. — Es ist mir nie gelungen, eine deutliche Herabsetzung zu erreichen, obgleich ich die Dosen z. T. so hoch genommen habe, dass Allgemeinstörungen auftraten.

Versuchsprotokolle.

1. Subkutane Applikation des Kalziumchlorids.

31. Mai 1912.

Hund: Max.

7 Uhr 50 Min. Ein Tropfen Cölomflüssigkeit in das linke Auge.

8 Uhr. Beginnende Chemosis.

9 Uhr. Von 8 Uhr 15 Min. bis 12 Uhr werden dem Tiere zusammen 170 ccm 5%iger $CaCl_2$-Lösung oder 8,5 g Substanz beigebracht.

12 Uhr. Hund macht schwerkranken Eindruck. Hat starken Durst, erbricht wiederholt.

12 Uhr 40 Min. 1 Tropfen Cölomflüssigkeit in das rechte Auge.

12 Uhr 50 Min. Konjunktiva ist stark injiziert, beginnende Chemosis.

1 Uhr 15 Min. Beiderseits gleicher Befund. Starke konjunktivale Injektion, geringere Chemosis. —

2. Lokale Applikation des $CaCl_2$.

27. Juni 1912.

Hund: Spitz.

5 Uhr nachm. Es werden 0,5 ccm 5%iger $CaCl_2$-Lösung subkonjunktival in das linke Auge eingespritzt.

Gleich nachher starke Injektion.

5 Uhr 30 Min. Beiderseits werden je 2 Tropfen Cölomflüssigkeit eingeträufelt.

6 Uhr. Beiderseits starke Injektion und Chemosis, die weit in die Uebergangsfalte reicht.

Die entzündlichen Erscheinungen sind auf dem vorbehandelten Auge noch intensiver. —

3. Kalkzufuhr per os.

Hund erhält während 3 Tagen (vom 13. bis 15. Juli) ca. 3 g pro die Calcium lacticum per os eingeführt. Am 3. Tag wird Einträufelungsversuch vorgenommen. — Keine Herabsetzung der Reizempfindlichkeit. —

4. Intravenöse Applikation.

18. Juli 1912.

Hund erhält 40 g einer 2,5%igen $CaCl_2$-Lösung intravenös injiziert. — Das Tier macht einen kranken Eindruck, erbricht mehrmals.

Nach 3 Stunden wird ihm frische Cölomflüssigkeit eingeträufelt. Es tritt starke Injektion mit leichter Chemosis auf.

Ich habe desgleichen versucht, bei kaum empfänglichen Tieren resp. unempfindlichen Tieren durch Kalkentziehung die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems zu **steigern**.

Bei den Tieren wurde entweder durch Oxalat oder durch Säurezufuhr der Gehalt an Kalzium im Organismus herabgesetzt. Ich erhielt in allen Fällen gleiche negative Resultate.

Ein Versuchsprotokoll:

19. Juni. Einer Katze, die auf Wurmsafteinträufelung mit geringer Injektion der Konjunktivalgefässe reagierte, wurden um

8 Uhr 45 Min. subkutan 4 ccm 3%iges Kalium Oxalat eingespritzt.

11 Uhr subkutan 4 ccm.

3 Uhr subkutan 4 ccm.

5 Uhr subkutan 4 ccm.

5 Uhr 30 Min. Das Tier liegt unbeweglich in seinem Käfig.

Es wird ihm zweimal je ein Tropfen Askarissaft eingeträufelt. Es tritt geringe Injektion, aber keine wahrnehmbare Verstärkung der entzündlichen Erscheinung ein.

20. Juni. Das Tier erholt sich langsam wieder, geht aber nach 48 Stunden plötzlich an einer akuten Nephritis durch Oxalsäurevergiftung ein.

Angriffspunkt des Askarissaftes.

In einer weiteren Serie von Experimenten habe ich versucht, den Wirkungsmodus des Askarissaftes näher zu bestimmen. Der Askarissaft ist pharmakologisch-toxikologisch zur Gruppe der entzündungserregenden Mittel zu rechnen, die eine seröse Entzündung hervorrufen. Untersuchungen der letzten Jahre haben nun manche neue Kenntnisse über den Angriffspunkt dieser Substanzen gebracht.

Jede Entzündung wird eingeleitet von einer aktiven Hyperämie. Diese Hyperämie infolge des Entzündungsreizes ist in vielen Fällen ein reflektorischer Prozess, sie erfolgt durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen in dem von der primären Schädigung getroffenen Gebiet. Der Reflexweg geht im allgemeinen von den sensiblen Nervenendigungen über die spinalen Zentren zu den vasomotorischen Nerven. Aber auch nach Ausschaltung der Rückenmarks tritt die entzündliche Hyperämie auf einen Entzündungsreiz wieder ein. Dieser reflektorische Prozess muss also durch einen weiter peripher gelegenen Reflexapparat bedingt sein. — Es wird angenommen, dass die in der Arterienwand reichlich verbreiteten Ganglienzellen diese Funktion ausüben. Schaltet man hingegen „durch Anästhesierung die vom Entzündungsherde ausgehenden, in dem zentripetalen sensiblen Nerven verlaufenden Reflexe aus, so wird eine Entzündung nicht zum Ausbruch kommen“ (Spiess). So gelang es Bruce, die sehr lebhaften Reizerscheinungen, die nach Einträufelung von Senföl in dem Konjunktivalsack auftreten, durch Lähmung der sensiblen Nervenendigungen durch Instillation von Kokain resp. Alypin zu unterdrücken. Dasselbe gelang ihm durch periphere infraganglionäre Durchschneidung des Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus, durch die die sensiblen Nervenendigungen zerstört wurden.

Zu dieser Gruppe von „indirekten Irritantien“ gehören lokalreizende Substanzen, wie Senföl, Terpentinöl, Chloroform, Säuren, Ammoniak, Kampfer, Jod usw.

Ihnen gegenüber steht eine Gruppe von entzündungserregenden Stoffen, die unmittelbar an den Gefässen selber angreifen: „spezifische Gefässgifte“. Sie können ohne eigentliche Gewebsläsion die Gefässe so verändern (vielleicht mit entsprechender Mitbeteiligung der Lymphgefässe), dass sie durchlässiger werden und sich erweitern (Meyer und Gottlieb). Zu dieser Gruppe werden eine Reihe von tierischen und pflanzlichen Toxinen (Tuberkulin, Diphtherietoxin, Abrin und Rizin,

Pollentoxin, Primelgift und Bienengift u. a.) gerechnet. Sie besitzen noch eine andere gemeinsame Eigenschaft: ihre Wirkung ist an eine ganz spezielle Disposition des betr. Individuums gebunden. Diese Disposition ist verschieden nach Tierklasse, sowie auch zwischen einzelnen Individuen derselben Tierart.

Ich komme jetzt zu meinen eigenen Versuchen. Zuerst habe ich versucht den sensiblen Reflexbogen auszuschalten.

Ich habe deswegen den Bindehautsack kokainisiert. Es trat dabei eine leichte Anämie der Bindehaut ein. Bei sehr empfindlichen Tieren traten nachher auf Instillation von Askarissaft die gleichen lebhaften Entzündungserscheinungen auf, wie ohne Kokain. — Bei Tieren, die nur mit einer einfachen Hyperämie ohne Oedem reagierten, war die entzündliche Reizung entschieden geringer. Ich habe dann, um die gefässverengernde Wirkung des Kokains auszuschalten, zur Anästhesierung Holokain verwandt. Daraufhin waren alle Versuche eindeutig; es schien sogar, dass die leichte gefässerweiternde Wirkung des Holokains die entzündlichen Erscheinungen noch weiter steigerte.

Die obigen Versuche sprechen dafür, dass die Askariskonjunktivitis kein reflektorisch ausgelöster entzündlicher Prozess ist. Der Angriffspunkt müsste dann also in der Gefässwand selber liegen resp. in den Nervenendapparaten des Sympathikus. Ich habe, um dieses zu prüfen, versucht, durch Anwendung einer Substanz mit entgegengesetzter Wirkung, aber mit gleichem Angriffspunkt die Reaktion des Askarissaftes aufzuheben. Ich habe dazu Adrenalin gewählt. — Es wird heute angenommen, dass der Angriffspunkt des Adrenalins dort liegt, wo der sympathische Nervenendapparat mit der Gefässwandzelle zusammentrifft, „rezeptive Zwischensubstanz“ (Langley).

Bei meinen Versuchen ist es mir nun gelungen, durch vorherige Einträufelung von Adrenalin die Hyperämie und Chemosis bei Einträufelung von Cölomflüssigkeit ganz zu unterdrücken.

Bei einzelnen Versuchen, wo die Wirkung des Adrenalins etwas schwach war, trat nach Askarissafteinträufelung leichte Injektion auf, die aber auf erneute Adrenalingabe wieder verschwand. Man hatte den Eindruck, dass Adrenalin und Cölomflüssigkeit sich im labilen Gleichgewicht gegenüber standen. — Das Adrenalin verlegte sozusagen dem Askarissaft den Angriffspunkt. — Liess die Adrenalinwirkung langsam nach, so war inzwischen die Askarisflüssigkeit aus dem Konjunktivalsack fortgeschwemmt und es traten keine entzündlichen Erscheinungen mehr auf.

Aus obigen Versuchen geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, dass Askarissaft und Adrenalin in entgegengesetzter Richtung am selben Mechanismus angreifen. Eine noch genauere Lokalisierung des Angriffspunktes an der Uebergangsstelle vom Nervenendapparat zur Gefässwandzelle ist nach den bisherigen Untersuchungen noch nicht möglich.

Versuchsprotokolle.

1. **Kokainversuch** bei hochempfindlichem Tier.

24. Juli 1912. Bernhardiner.

3 Uhr. Es wird ein Tropfen Cölomflüssigkeit in das rechte Auge eingeträufelt.

3 Uhr 10 Min. Hochgradige Injektion. Zunehmende Chemosis. — In das linke Auge wird 2 mal je ein Tropfen 4proz. Kokainlösung eingeträufelt.

3 Uhr 20 Min. Ein Tropfen Saft in das linke Auge.

In kurzer Zeit entwickelt sich hochgradige Injektion und Chemosis.

3 Uhr 30 Min. Die Hyperämie und das Oedem ist an dem mit Kokain vorbehandelten Auge viel stärker.

2. **Kokainversuch** bei schwach empfindlichem Tier.

5 Uhr nachm. In das rechte Auge ein Tropfen 4proz. Kokain.

5 Uhr 5 Min. Konjunktiva ist rechts abgeblasst.

5 Uhr 10 Min. Beiderseits ein Tropfen Cölomflüssigkeit.

5 Uhr 20 Min. Beiderseits eine leichte Hyperämie der Konjunktiva aufgetreten, auf dem rechten Auge ist sie deutlich schwächer.

3. **Holokainversuche.**

26. Juli 1912. Spitz.

6 Uhr 45 Min. In das linke Auge ein Tropfen 2proz. Holokain. Darauf wird Konjunktiva hyperämisch.

6 Uhr 50 Min. Beiderseits ein Tropfen Cölomflüssigkeit.

7 Uhr. Beiderseits konjunktivale Injektion, die auf dem Holokainauge bedeutend intensiver ist.

4. **Adrenalinversuch.**

2. August 1912. Bernhardiner.

3 Uhr 30 Min. Ein Tropfen Adrenalin in das rechte Auge.

3 Uhr 35 Min. Beiderseits ein Tropfen Cölomflüssigkeit.

3 Uhr 40 Min. Hund kneift die Lider zu. Starker Speichelfluss.

3 Uhr 50 Min. Rechtes Auge bleibt blass.

5 Uhr. Rechtes Auge hat die normale Injektion wie zu Beginn. Am linken Auge hochgradige Injektion und Chemosis.

Nach den Ergebnissen der letzten Versuchsreihen ist man berechtigt, den Askarissaft in die Gruppe der spezifischen Gefässgifte zu rechnen. Unterstützt wird man darin durch den Umstand, dass die spezielle Disposition, an die die Wirkung dieser Gefässgifte geknüpft ist, auch ein besonderes Merkmal der Askaris-Konjunktivitis ist, — vielleicht ist das von Flury in der Cölomflüssigkeit gefundene sepsinartig wirkende Alkaloid, das die Eigenschaften eines Kapillargiftes zeigt, in erster Linie für diese Entzündungserscheinungen anzusprechen.

Von Pollot u. Rahlson und von Steindorff sind mehrere Fälle von Aalblutkonjunktivitis beschrieben worden. Bringt man Aalblut in den Konjunktivalsack, so bildet sich in kurzer Zeit das Bild einer schweren Konjunktivitis aus. Wenn auch die Aalblutkonjunktivitis klinisch der Askaris-Konjunktivitis sehr ähnlich sieht, so zeigt das Experiment (Rahlson), dass bei der Aalblutkonjunktivitis keine besondere Disposition für die Entwicklung der Entzündung notwendig ist.

Die Aalblutkonjunktivitis gehört also in eine andere Gruppe wie die Askaris-Konjunktivitis.

Versuche mit filtriertem Saft.

Die lokale Wirkung des Askarissaftes tritt momentan ein und ist verhältnismässig flüchtig (Adrenalinversuch); es handelt sich also nicht um ein festhaftendes Gift mit länger dauernder Inkubationszeit nach Art der Toxalbumosen, sondern eher um ein wasserlösliches Alkaloid. Für letzteres sprechen auch sehr die Resultate der Nachprüfung der Versuche Bussanos. Toxalbumosen werden durch Bakterienfilter zurückgehalten.

Bussano behauptet, dass die Cölomflüssigkeit nach Passage durch Bakterienfilter unwirksam wird. Ich habe die Versuche nachgeprüft und bin zu einem entgegengesetzten Resultat gekommen. — Ich habe nur an solchen Tieren, deren Empfänglichkeit vorher sicher gestellt war, gearbeitet, was m. E. unerlässlich ist und von Bussano zu wenig berücksichtigt worden ist.

Für die Versuche wurden einige Kubikzentimeter frisch gewonnener Cölomflüssigkeit zur Hälfte durch ein Bakterienfilter geschickt. — Um einer Zersetzung bei dem langdauernden Filtrieren vorzubeugen, wurden beide Lösungen im Eisschrank aufbewahrt. — Brachte man dann von den Lösungen je einen Tropfen in das rechte und linke Auges eines empfänglichen Hundes, so traten beiderseits annähernd gleiche Reizungserscheinungen auf. Es kam sogar vor, dass das Auge, dem filtrierter Saft eingeträufelt wurde, stärker gereizt war, wie das andere, das mit unbehandeltem Saft beschickt war.

Zusammenfassung.

Die Cölomflüssigkeit der Askariden enthält eine Substanz, die bei besonders dazu disponierten Individuen beim Einbringen in den Bindehautsack sehr lebhafte entzündliche Erscheinungen hervorbringen kann. Die entzündlichen Veränderungen nehmen bei Wiederholung der Instillation von Askarissaft an Intensität ab; es tritt Angewöhnung auf, analog der Wirkung des Dionins.

Die Empfänglichkeit ist verschieden nach Tierspezies und auch bei einzelnen Individuen derselben Art. — Es finden sich alle Uebergänge von vollständiger Immunität bis zu den höchsten Graden von Ueberempfindlichkeit.

Diese Disposition lässt sich durch Kalkzufuhr, oder Kalkentziehung nicht beeinflussen.

Die entzündlichen Erscheinungen werden nicht reflektorisch ausgelöst; Anästhesierung der Bindehaut verhindert nicht die entzündlichen Erscheinungen.

Der Angriffspunkt der Cölomflüssigkeit liegt mit grosser Wahr-

scheinlichkeit in der Gefässwand, da die Wirkung des Askarissaftes sich durch Adrenalin unterdrücken lässt.

Die Cölomflüssigkeit gehört demnach mit einer Reihe von tierischen und pflanzlichen Giften (Tuberkulin und Pollentoxin usw.) in die Gruppe der spezifischen Gefässgifte, die durch die gemeinsame Eigenschaft charakterisiert sind, dass sie nur wirksam sind, bei speziell disponierten Individuen. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Alkaloidwirkung.

Die Cölomflüssigkeit wird durch Passage durch Bakterienfilter in ihrer Wirksamkeit nicht verändert.

Zum Schluss möchte ich Herrn Geheimrat Axenfeld für das rege Interesse, welches er meinen Versuchen entgegen gebracht hat und Herrn Professor Morawitz für die freundliche Ueberlassung des Tiermaterials der medizinischen Poliklinik zu meinen Einträufelungsversuchen meinen Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Allessandrini und Paolucci zit. nach Bussano, La Clinica Veterinaria 1911, Nr. 8. — 2. E. Alberts, Medish. Weekblad 1903 Nr. 12, zit. nach Kobert. — 3. Arthus et Chanson, Accidents produits par la manipulation des Ascarides. La Medecine moderne 1896, zit. nach Goldschmidt. — 4. H. C. Bastian, On the Nematoids, parasitic and free. Philos. Transactions 1866, zit. nach Goldschmidt. — 5. Bäumler, Reizwirkung von Spulwurmsaft am menschlichen Auge. Archiv f. Augenheilk. Band 57, S. 69. — 6. Boveri, zit. nach Goldschmidt e. c., S. 1991. — 7. Alex. N. Bruce, Archiv f. experim. Path. und Pharmakolog. 1900, Bd. 63, S. 424. — 8. Gerardo Bussano, Ricerche sperimentali sulla cosi detta azione urticante degli ascaridi. La Clinica Veterinaria 1911, Nr. 8. — 9. Chalmers, In Spolia ceylanica V. 2. 1904, zit. nach Goldschmidt. — 10. Chiari u. Fröhlich, Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakolog. Bd. 63. — 11. Chiari und Januschke, Hemmung von Transsudat und Exsudatbildung durch Kalziumsalze. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakolog. Bd. 65, S. 120. — 12. Cobbold, Parasits London 1879. — 13. Concetti, zit. nach Bussano, La Clinica Veterinaria 1911, Nr. 8. — 13a. Cords Richard, Die Adrenalinmydriasis. Wiesbaden 1911. — 14. Mc. Crudden, zit. nach Flury. — 15. F. Flury, Zur Chemie und Toxikologie der Askariden. Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakolog. 1912. — 16. R. Goldschmidt, Die Askarisvergiftung. Münch. med. Wochenschr. Bd. 57, S. 1991 (1910). — 17. Hamburger, Frl. Dr., zit. nach Goldschmidt l. c., S. 1991. — 18. Heinz, Handbuch der experim. Pathol. und Pharmakolog. 1904, I. — 19. Hoffmann, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 20 und Münch. med. Wochenschr. 1912. — 20. Huber, J. Ch., Klinische Bedeutung von Ascaris lumbricoides. Arch. f. klin. Med. 7, S. 451 (1870), zit. nach Goldschmidt. — 21. R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl., Stuttgart 1906. — 22. Langley, Journal of Physiology. 1901, Bd. 27, S. 237. — 23. Leuckart, Allgemeine Naturgeschichte der Parasiten. Leipzig 1879. — 24. O. v. Linstow, Ueber den Giftgehalt der Helminthen. Internat. Mon. für Anat. u. Physiol. 13 (1896), 188, zit. nach Flury. — 25. Marcus bei Goldschmidt l. c., S. 1992. — 26. Miram, C. E., Ueber die Lebenskraft der Eingeweidenwürmer. Arch. für Naturgesch. 1840, zit. nach Goldschmidt. — 27. Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. 2. Aufl., 1911. — 28. Prausnitz, zit. nach Kobert. — 29. Pollot und Rahlon, Aalblutkonjunktivitis. v. Graefes Arch. f. Ophthalmologie Bd. 78, 1911, S. 183 — 30. Raillet, Zoologie medicale, zit. nach Goldschmidt. — 31. Spiess, Münch. med. Wochenschrift 1906, Nr. 8, S. 345. — 32. Snell, Ein Fall von beiderseitigem akutem Oedem der Lider. Sitzungsbericht der Ophthalmologic. Society of the United Kingdom. — 33. Steindorff, Sitzungsbericht der Berliner ophthalmol. Gesellschaft. Monatsbl. für Augenheilkunde 1911 II, S. 109.